



Особенности Течения Хронической Сердечной Недостаточности, Резистентной К Антиагрегантной Терапии

1. Реймбаева А. А.
2. Аляви А. Л.
3. Ходжанова Ш. И.
4. Жаббаров А. А.
5. Сайдалиев Р. С.
6. Кодирова Ш. А.
7. Максудова М. Х.

Received 25th Dec 2022,
Accepted 26th Jan 2023,
Online 7th Feb 2023

Аннотация: Сердечная недостаточность (СН) – заболевание с высокой социальноэкономической значимостью. Практически все заболевания сердечнососудистой системы в своем исходе приводят к развитию СН. Сердечная недостаточность – это синдром, обусловленный нарушением насосной функции сердца, которое приводит к изменению гемодинамики, нейрогормональных систем и не обеспечивает метаболических потребностей тканей.

Ключевые слова: Сердечная недостаточность, атеротромбоз, ацетилсалициловая кислота.

¹ Магистрант Ташкентской медицинской академии

² Академик АНРУз, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии, нефрологии и гемодиализа №2 ТМА

^{3,5,6} старший преподаватель кафедры факультетской и госпитальной терапии, нефрологии и гемодиализа №2 ТМА

⁴ доцент, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной терапии, нефрологии и гемодиализа №2 ТМА

⁷ доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, нефрологии и гемодиализа №2 ТМА

Актуальность проблемы

Уровень смертности при СН очень высокий - почти 60% в течение 5 лет после постановки диагноза. Следует отметить что, эта цифра выше у пациентов, которые находились на стационарном лечении. Эффективная терапия снизила частоту неблагоприятных исходов с СН в последние годы на 30-50% с не большим, но выраженным снижением смертности. В основе большинства сердечно-сосудистых осложнений лежит тромбоз, обусловленный эрозией и разрывом атеросклеротической бляшки, процесс тромбообразования на сосудах, пораженных атеросклеротическим процессом, приводит к развитию таких сосудистых катастроф как острый инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Считается, что доля атеротромбоза в структуре общей смертности составляет около 28%. при этом пациенты с СН имеют увеличенный риск внезапной смерти, инсульта и венозных тромбозов. Ретроспективные анализы крупных многоцентровых исследований по хронической сердечной недостаточности показывают, что уровень тромбоэмбологических осложнений у пациентов с СН колеблется от 1,5 до 3,5 %, при этом частота данного вида осложнений максимальна у пациентов с тяжелой ХСН. Выраженную роль в процессе активирования тромбоцитов при хронической сердечной недостаточности отводят гемодинамическим факторам. Дилятация камер сердца, снижение глобальной и локальной сократимости, а также фибрилляция предсердий являются условиями для возникновения выраженного замедления кровотока и для тромбообразования при ХСН. Из основных причин сердечно-сосудистых катастроф всего две: это артериальная гипертония (АГ) и атеротромбоз. Таким образом, краеугольным камнем снижения сердечно-сосудистой смертности является антигипертензивная и антиагрегантная терапия.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) - самый часто назначаемый антиагрегант во всем мире. Ацетилсалициловая кислота как антиагрегантный препарат стала применяться с 60-х годов XX века, при этом только с открытием простациклин-тромбоксановой системы стал известен механизм его антиагрегационного действия. Ацетилсалициловая кислота - ингибитор циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, причем средние терапевтические дозы подавляют как синтез проагреганта и вазоконстриктора тромбоксана А2, так и образование антиагреганта и вазодилататора простациклина сосудистой стенкой (что является нежелательным). Эффективность низких доз АСК (75–150 мг/сут) для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний доказана в многочисленных исследованиях. Вместе с тем исследования показали, что терапия АСК предупреждает только 25% неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Изучение данного феномена привело к появлению такого понятия, как «резистентность к АСК» или «аспиринорезистентность». Резистентность к АСК — явление достаточно распространенное и встречается, по различным данным, с частотой от 5% до 48%. В настоящее время выделяют клиническую и биохимическую аспиринорезистентность. Под клинической резистентностью понимают неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного. Биохимическую резистентность определяют как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема АСК, установленное по результатам различных лабораторных тестов.

Единообразного определения «аспиринорезистентности» сегодня не существует. Предлагаются различные возможные синонимы термина «резистентность»: «вариабельность ответа на терапию аспирином» и «неудача лечения», «остаточная гиперагрегация тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии». Распространенность этого явления считается достаточно высокой и, по данным ряда авторов, составляет от 5 до 48%.

Факторы, повышающие риск невосприимчивости к аспирину

Согласно Меморандуму рабочей группы по изучению резистентности к аспирину международного общества по тромбозу и гемостазу, к числу возможных механизмов неэффективности лечения ацетилсалicyловой кислотой включают причины, обусловленные следующими факторами:

1. Низкая приверженность к терапии, недостижение оптимальной дозы препарата, плохая абсорбция из ЖКТ, конкурентное взаимодействие с другими принимаемыми препаратами.
2. Функциональное состояние тромбоцитов.
3. Извращение тромбоцитов с другими клетками крови: эндотелиальные клетки и моноциты могут синтезировать свой собственный ТхА2.
4. Генетическим полиморфизмом рецепторов GP IIb/IIIa и коллагена, ферментов ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбоксан-сингтазы.
5. И другими факторами, такими, как: курение, ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия, физическая нагрузка, стресс и другие.

Повреждения эндотелия сосудов это начальный этап развития тромбоза. Повреждения эндотелия могут являться следствием прямого воздействия некоторых физических или химических факторов (например: наличие катетера в сосуде, длительные инфузии различных препаратов), следствием биологических факторов (наличие очага локальной инфекции при венозных тромбозах) или же аллергических факторов (комплексы антиген-антитело, циркулирующие иммунные комплексы), или быть результатом местной тканевой гипоксии, как следствия нарушенного кровообращения на уровне микроциркуляторного русла.

Важную роль играют и тканевые факторы свертывания крови, которые высвобождаются из эндотелия сосудов и паренхимы органов при их повреждении. Эндотелий сосудов, как и тромбоциты, имеет отрицательный заряд. Уменьшение значения отрицательного заряда при повреждении эндотелия и обнажении субэндотелия увеличивает адгезию и агрегацию тромбоцитов на поверхности поврежденного кровеносного сосуда.

Изучение концентрации простациклина, синтезируемого в различных участках сосудистого русла, показало, что в стенках вен его образуется больше, чем в артериальных сосудах. Считается, что циклические нуклеотиды и простагландины являются регуляторами адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов. При этом наиболее активными регуляторами агрегации тромбоцитов являются не сами простагландины, а их циклические эндопероксиды и тромбоксаны, которые синтезируются в тромбоцитах. Так же определяет способность агрегационные свойства тромбоцитов соотношение между системой тромбоксанов, тромбоцитов и простациклинов эндотелия сосудов.

Циркулирующие в крови тромбоциты, как правило, находятся в неактивном состоянии благодаря влиянию на них простациклина и оксида азота (NO), которые выделяются эндотелием. Клетки эндотелия также экспрессируют на своей поверхности, который способен подавлять активность тромбоцитов с помощью перевода аденоzinинфосфата (АДФ), мощного стимулятора активации тромбоцитов, в аденоzinмонофосфат (АМФ). В местах повреждения эндотелия сосуда тромбоциты адгезируют к обнаженному субэндотелию путем взаимодействия фибронектина, коллагена и фактора Виллебранда с их рецепторами на тромбоцитах - интегрином а2Б1, гликопротеином 1Б-1Х (ОР 1Б-IX) и интегрином а5Б1. Связывание фактора Виллебранда с гликопротеиновыми 1Б-1Х рецепторами тромбоцитов характеризует начальный,

но обратимый процесс адгезии тромбоцитов к эндотелию. Сигнал от взаимодействия фактора Виллебранда с ОР 1Б-1Х приводит к экспрессии на поверхности тромбоцитов гликопротеина 11Б/111а (ОР 11Б/111а). В свою очередь ОРПБ /Ша уже способен необратимо связываться с фактором Виллебранда, обеспечивая сильную адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке. Тромбин и АДФ, высвобождающиеся при повреждении атеросклеротической бляшки, активации тромбоцита. Активированные тромбоциты высвобождают фибриноген, АДФ и тромбоцитарный фактор роста, а также тромбоксан А2 (ТхА2). АДФ и ТхА2 которые способствуют изменению формы циркулирующих тромбоцитов и их активации.

Гликопротеиновые рецепторы 11Б/111а на поверхности уже активированных тромбоцитов связываются с фибриногеном, а это, в свою очередь, ведет к возникновению фибриногеновых связей между тромбоцитами - важному этапу их агрегации. Образующийся фибриновый каркас и дальнейшая ретракция тромба приводит к его стабилизации.

Основными препаратами, которые конкурируют с аспирином за один из активных центров ЦОГ-1, циклооксигеназный сайт, являются представители группы НПВП. Они обратимо связываются с ЦОГ-1, препятствуя взаимодействию с аспирином, причём среди всех НПВП наибольшее средство к ЦОГ-1 *invitro* имеют ибупрофен и напроксен . НПВП, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, обратимо связывается с гуанидиновой группой остатка аргинина-120 ЦОГ-1, препятствуя связыванию аспирина с циклооксигеназным сайтом, который ингибирует ЦОГ-1 необратимо. Соответственно, совместное применение НПВП и ацетилсалициловой кислоты может снижать антиагрегантный эффект аспирина и эффективность вторичной профилактики атеротромботических событий. . Продолжительность ингибирования ЦОГ-1 и агрегации тромбоцитов НПВП напрямую зависит от периода полувыведения конкретного препарата. Так, период полувыведения напроксена составляет от 12 до 17 часов, в связи с чем он на протяжении длительного времени сохраняет циклооксигеназный сайт недоступным для аспирина [31, 32]. Ибупрофен в процессе метаболизма образует два энантиомера – R(-) и S(+), которые конкурируют между собой за циклооксигеназный сайт, при этом более высоким средством к ЦОГ-1 обладает S(+) энантиомер. Однако у ибупрофена достаточно короткий период полувыведения, в среднем составляющий от 2 до 4 часов, что может устранить влияние ибупрофена на анти тромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты при необходимости совместного приёма двух препаратов, если принять аспирин на несколько часов раньше. В научной литературе встречается гипотеза о том, что связывание НПВП с гуанидиновой группой остатка аргинина-106 ЦОГ-2 и её ингибирование снижает образование простагландинов I2 (простациклина), который обладает противовоспалительными, антиагрегантными и сосудорасширяющими свойствами.

При приёме препаратов из группы ингибиторов протонной помпы происходит снижение выработки соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка, в результате чего pH становится выше уровня константы диссоциации ацетилсалициловой кислоты (3,5), это способствует переводу аспирина в ионизированную форму, что приводит к снижению его липофильности и последующей абсорбции.

Ещё одной из возможных причин невосприимчивости к аспирину может являться применение препаратов ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке. Кишечнорастворимая оболочка заметно замедляет абсорбцию аспирина и достижение пиковой концентрации ацетилсалициловой кислоты в плазме, что может проявляться как лабораторная устойчивость к аспирину в связи со снижением его антиагрегантного действия, однако данные о роли этого фактора весьма противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Кроме того, в научной литературе активно обсуждается роль 8-изопростагландина F2 α , индуцируемого окислительным стрессом, как фактора, приводящего к резистентности к аспирину. По структуре 8-изопростагландин F2 α представляет собой группу ненасыщенных жирных 16 кислот, содержащих 20 атомов углерода и продуцируемых *in vivo*, и является одной из форм F2-изопростана. Предполагают, что существует два пути образования 8-изопростагландина F2 α : химическое перекисное окисление липидов и ферментативное перекисное окисление липидов. В процессе химического перекисного окисления липидов вращение и рекомбинация арахидоновой кислоты на клеточных мембранах происходят из-за АФК. Окислительный стресс возникает из-за несоответствия между продукцией и разрушением АФК, в результате чего происходит накопление АФК, которые могут стать причиной развития различных заболеваний вследствие повреждения молекул ДНК, белков и липидов. Степень окислительного стресса положительно коррелирует с уровнем изопростагландинов, поскольку АФК опосредуют их образование через расщепление арахидоновой кислоты именно путём химического перекисного окисления липидов. Считается, что индуцируемый окислительным стрессом 8-изопростагландин F2 α опосредует устойчивость к терапии аспирином через активацию тромбоксановых рецепторов, аналогично действию тромбоксана A2.

Роль коморбидности в формировании устойчивости к аспирину

По данным литературы, неэффективность терапии аспирином у пациентов с ишемической болезнью сердца осложненной сердечной недостаточностью статистически значимо коррелирует с курением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ИМТ более 25 кг/м². Ожирение ассоциировано с повышением оборота тромбоцитов, при этом увеличение массы тела, избыток жировой ткани и связанные с этим изменения в объёме распределения и функции печени могут заметно влиять на биодоступность липофильного аспирина. Помимо этого, у пациентов с ожирением при лабораторном исследовании функции тромбоцитов выявляется высокий исходный уровень активности тромбоцитов и их высокая остаточная активность на фоне приёма аспирина, по сравнению с пациентами без ожирения. Механизм формирования высокой реактивности тромбоцитов у пациентов с ожирением на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой не до конца ясен; одним из ключевых звеньев считается лептин – пептидный гормон, секретируемый в основном адипоцитами. Лептин регулирует процесс потребления энергии с пищей и расходование энергии в организме, обеспечивает снижение аппетита. Высокий уровень лептина, наблюдаемый у пациентов с ожирением, ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, пролиферацией гладкомышечных клеток в стенке сосудов, повышением окислительного стресса и воспаления; все эти механизмы вовлечены в патогенез атеросклероза. Рецепторы лептина имеются на мембране тромбоцитов человека и мышей с ожирением, у которых высокий уровень лептина предложен как возможный механизм склонности к тромбозу.

Помимо избыточной массы тела, гипергликемия также вносит весомый вклад в развитие устойчивости к терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты. Так, в одном из исследований было показано, что вероятность резистентности к аспирину повышена при уровне в своём исследовании продемонстрировали, что устойчивость к аспирину коррелирует с уровнем глюкозы натощак и уровнем.

При сахарном диабете, наряду с повышением оборота тромбоцитов, которое считается одной из основных причин устойчивости к терапии аспирином, происходит гликирование белков на поверхности мембраны тромбоцитов, что приводит к снижению текучести мембраны и способствует последующей адгезии тромбоцитов, в условиях гиперосмолярности также

активируется экспрессия тромбоцитами GPIb/IIIa и Р-селектина, снижается выработка оксида азота эндотелиоцитами и усиливается выделение кальция в ответ на стимулирование агонистами. По данным, повышенной реактивности тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом может способствовать снижение экспрессии рецепторов простагландинов I2 (простатаклина) на мембране тромбоцитов на фоне гипергликемии.

Курение сигарет является доказанным фактором риска атеросклеротического поражения аорты и периферических артерий, которое лежит в основе развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и других сердечно-сосудистых заболеваний. Механизмы индуцированных курением поражений сердечно-сосудистой системы весьма многочисленны и включают в себя эндотелиальную дисфункцию, повышенную выработку АФК и неконтролируемую гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, а также повышенную экспрессию гена ЦОГ-2 в эндотелиоцитах, тем самым запускается активный процесс ремоделирования сосудов

Выводы:

Несмотря на то, что тромбоцит — один из главных участников тромбоза, механизм тромбообразования — комплексный, и оценка функции тромбоцита не дает однозначного прогноза у конкретного пациента из-за влияния многих других факторов. Персонализация в том и заключается, чтобы оценить риск у конкретного пациента не одним тестом, а комплексным подходом, учитывая особенности конкретного больного. Пока у пациентов с ИБС однозначно не доказана эффективность использования тестов по определению активности тромбоцитов для корректировки антитромбоцитарной терапии. Основными трудностями на пути персонализации антитромбоцитарной терапии остаются выбор метода оценки активности тромбоцитов на терапии, отсутствие стандартизации данных методов, влияние многих факторов на резистентность к антитромбоцитарной терапии. Возможно, изолированное измерение функциональной активности тромбоцитов и корректировка терапии на ее основе не принесет желаемого снижения случаев тромбозов, но изучение ее в комплексе с другими характеристиками — эндотелиальной функцией, генетической предрасположенностью, выраженной атеросклероза, активностью иммунной системы позволит найти правильный путь к персонализированной медицине.

Использованная литература

1. Агеев.Ф.Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ // Журнал Сердечная недостаточность. – 2004 – т.5 (№ 1). – С.4-7.
2. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / Журнал Сердечная недостаточность. – 2010 - т. 11 (№ 1). – С. 69-160.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / European Heart Journal. – 2012 Vol. – 33 – P. 1787–1847.
4. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril – based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack / Lancet. – 2001 – 358 – P. 1033–1041.
5. KhodzhanovaShakhnozaIskandarovna. (2022). Evaluation Of Platelet Aggregation Activity Depending on The Duration of Antiplatelet Administration in Patients with Coronary Heart

Disease. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 754–760.
<https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S09.086>

6. Кодирова Ш.А., Ходжанова Ш.И. (2022). ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА. *THEORETICAL ASPECTS IN THE FORMATION OF PEDAGOGICAL SCIENCES*, 1(6), 109–110.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.7312294>
7. Rakhmatov A.M., Jabbarov A.A., KodirovaSh.A., Jumanazarov S.B. (2022). CLINICAL MANIFESTATIONS OF GOUTHY NEPHROPATHY. *THEORETICAL ASPECTS IN THE FORMATION OF PEDAGOGICAL SCIENCES*, 1(6), 140–141.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.7322196>
8. Anis, Alyavi, KhodjanovaShakhnoza, and KadirovaShoira. "Role of the acetylsalicylic acid in the treatment of coronary artery disease." *BiomedicalResearch* 31.4 (2020): 82-85.
9. Alyavi, A. L., Khodjanova, S. I., Uzokov, J. K., & Kadirova, S. (2021). Aspirin Resistance in Patients with Chronic Coronary Syndrome. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(3), 1843.
10. Ходжанова Ш., Утемуратов Б., Кадырова Ш. АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСПИРИНУ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА //InterConf. – 2020. Турсунова, Л., Жаббаров, О., Мирзаева, Г., Жуманазаров, С., &Хужаниязова, Н. (2022). КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМДА АНГИОТЕНЗИН-НЕПРИЛИЗИН РЕЦЕПТОРЛАРИ ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ БҮЙРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИГА ТАЛЬСИРИ.
11. Сайдалиев Р. С., Кодирова Ш. А., Назарова М. Х. Усовершенствование Антигипертензивной Терапии У Больных С Метаболическим Синдромом. – 2022.
12. Умарова З. Ф., Кучарова Ш. А., Султонов Н. Н. РОЛЬ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК //ИЖТИМОЙ ФАНЛАРДА ИННОВАЦИЯ ОНЛАЙН ИЛМИЙ ЖУРНАЛИ. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 126-132.
13. Максудова М. Х., Марксов А. Ф. О., Марксов И. Ф. О. ВЛИЯНИЕ СВЕЧЕВОГО ДИАБЕТА НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСПИРИНУ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА //CentralAsianResearchJournalforInterdisciplinaryStudies (CARJIS). – 2022. – Т. 2. – №. 5. – С. 596-604.
14. Мирзаева Г. П., Турсунова Л. Д. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ //Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. – 2019. – С. 40-40.
15. Сапаева, З. А., Жаббаров, О. О., Кадирова, Ш. А., &Ходжанова, Ш. И. (2019). ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ. *Экономика и социум*, (10), 266-271.
16. Надирова Ю. И., Нуриллаева Н. М. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MTHFR С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА //Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. – 2019. – С. 20-23.
17. Сайдалиев Р. С., Кодирова Ш. А., Назарова М. Х. Усовершенствование Антигипертензивной Терапии У Больных С Метаболическим Синдромом. – 2022.